

PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN
PROSTATE SPECIFIC ANTIGENPSA: Tarihçe, Biyokimyasal ve Klinik Özellikler ve İzofomları
PSA: History, Biochemical and Clinical Features and IsoformsÖmer Acar¹, Öner Şanlı²¹VKV Amerikan Hastanesi, Üroloji Bölümü, İstanbul²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet | Abstract

Prostat spesifik antijen (PSA), günümüzde en sık kullanılan tümör belirteçidir. PSA'nın rutin kullanımı ile beraber prostat kanserine daha erken evrelerde tanı koymak mümkün olmuştur. Human kallikrein 3 (hK3) olarak da bilinen PSA, enzimatik aktiviteye (serin proteaz) sahiptir. Prostattaki duktal epitel hücrelerinde üretilir ve esas biyolojik fonksiyonu semen likefaksiyonudur. Prostatin hücresel yapısı bozulduğunda (prostat kanserinde olduğu gibi) dolaşıma yüksek miktarda karışır. Dolaşımda bağlı bulunduğu temel proteaz inhibitörü α 1-antikimotripsindir. Proteaz inhibitörleri ile kompleks oluşturmamış serbest PSA enzimatik olarak aktif olan formdur. Total PSA'nın yarılanma ömrü yaklaşık olarak 3 gündür ve prostat kanserine yönelik tedavi girişimlerinin başarısı değerlendirilirken PSA'nın yarılanma ömrü dikkate alınmalıdır. Serbest/total PSA oranı prostat kanseri tanısına giden yolda yardımcı bir unsurdur. PSA'nın öncül formu olan proPSA'nın, serbest PSA'ya oranı (proPSA yüzdesi) prostat kanseri için prediktif ve prognostik değere sahip olduğu düşünülmektedir. PSA dansitesi, yaşa göre PSA ve PSA hızı, PSA'nın prostat kanseri için özgüllüğünü arttıracak türlerdir.

Anahtar kelimeler: Biyokimyasal özellikler, moleküler formlar, prostat kanseri, prostat-spesifik antijen, tarihçe, tümör belirteci

Prostate-specific antigen (PSA) is currently the most widely used tumour marker. With the routine use of PSA, early detection of prostate cancer became possible. PSA, also known as human kallikrein 3 (hK3), has an enzymatic activity (serine protease). It is produced in ductal epithelial cells of the prostate and its main biological function is semen liquefaction. When the cellular architecture of the prostate is disrupted, as seen in the case of prostate cancer, relatively high amounts of PSA diffuse into the bloodstream. Alpha-1 antichymotrypsin is the main protease inhibitor that conjugates PSA in the serum. Unbound, free PSA is enzymatically active, whereas total PSA has as serum half-life of 3 days. While assessing the success of treatment modalities for prostate cancer, half-life issues should be considered. The free/total PSA ratio might provide useful clinical information regarding benign vs. malignant prostatic disease. It is considered that the per cent proPSA (proPSA/freePSA) gives predictive and prognostic information about prostate cancer. Derivatives such as PSA density, age-adjusted PSA and PSA velocity might enhance the predictive power of PSA.

Key words: Biochemical properties, molecular forms, prostate cancer, prostate specific antigen, history, tumor marker

Giriş

Prostat spesifik antijen (PSA), ideal belirteç'in sahip olması gereken birçok karakteristiğe sahip olmadığı halde, günümüzde en çok kullanılan onkolojik belirteç olma özelliğini sürdürmektedir. Molekül ağırlığı 34 kDa olan PSA; kallikrein ailesine bağlı bir serin proteazdır. Öncelikle prostat dokusu ve seminal sıvıda izole edilmiş olmasına karşın, daha sonra yapılan çalışmalarda tükrük salgısı, pankreas ve meme dokularında da tespit edilmiştir. Esas biyolojik fonksiyonu semen'in likefaksiyonu olan PSA, prostat kanseri ve benign prostat hiperplazisi olan hastaların tanı, tedavi ve takip süreçlerinde sıklıkla kullanılmaktadır.

Günümüzde, gelişmiş ülkelerde yaşayan 50 yaş ve üzerindeki her 4 erkekten 3'ünün prostat kanseri taraması

amacı ile serum PSA değerlendirmesi yaptırdığı bilinmektedir. Prostat kanseri taramasının yapıldığı ülkelerde, prostat kanserine bağlı ölüm oranları son yıllarda düşüş gösterdiği saptanmıştır. Bu değişiklikte kanser taramasının dışında etkili faktörler olup olmadığı halen tartışılan bir konudur.

Bu derlemenin amacı PSA'in tarihçesini, biyokimyasal ve klinik özelliklerini gözden geçirmek ve izofomlarından bahsetmektir.

Tarihçe

Parmakla rektal muayene (PRM), prostatik asit fosfataz (PAP) ve transrektal ultrasonografi (TRUS), PSA bir belirteç olarak kullanılmadan önce klinisyenlerin prostat kanseri tanısını koymak için başvurdukları temel yöntemlerdi. Fakat

bu dönemde, primer olarak rektal muayene ile tanı konmuş olan prostat kanserlerinin %50-85'i tanı anında organa sınırlı olmadığı saptanmıştır.(1) Böylece, prostat kanserine, hastalık organa sınırlı iken tanı konmasına olanak sağlayacak bir tümör belirteci arayışı 1960'lı yıllarda başlamıştır.

Benzer zaman diliminde (1960-1970 yılları arası) immünoloji biliminde çok hızlı bir ilerleme kaydedilmiştir. Biyokimyasal tekniklerin de; güncellenmesi sayesinde çeşitli dokularda ve vücut sıvılarında antijenler saptanmaya başlamıştır. Prostat dokusunun antijenik özelliği ise, çok iyi karakterize edilememiş prostatik antijenlere karşı üretilmiş antikörlerin serumda saptanması ile dikkati çekmiştir.(2-5) Flocks ve arkadaşları (6), 1960 senesinde, prostat dokusuna karşı üretilmiş olan antikörlerin dokuya ve türe özgül olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, benign ve malign prostat dokularının antijenik yapılarının benzer olduklarını ve kanserli dokuya özel bir antijenin ortaya konmadığını vurgulamıştır. 1962 senesinde, prostat antikörlerinin semen ile agglutinasyon gösterdiği yine aynı araştırmacı tarafından saptanmıştır.(7)

Hara ve arkadaşları (8), 1966 senesinde, seminal plazma'da gamma-seminoprotein adını verdikleri bir protein izole etmişlerdir. Seminal sıvıya özgüllüğü, stabilitesi ve kolay yöntemlerle tespit edilebiliyor olması adli vakalarda (cinsel taciz, tecavüz) sıklıkla tercih edilmesine neden olmuştur. Bu protein'in ilerleyen yıllarda yapılan çalışmalarda PSA ile benzer yapıda olduğu gösterilmiştir. Fakat Hara ve arkadaşlarının (9) bu buluşu Japonca yayınlamış olması, İngiliz literatürünün konudan geç haberdar olmasına neden olmuştur.

Richard J. Ablin 1970'li yıllarda normal, benign ve malign prostat dokusunun antijenik yapısı ile ilgili çalışmalar yürütmüştür. Çalışmaların sonucunda prostat dokusuna özgül iki antijen saptamışlardır. Bunlardan birisinin prostatik asit fosfataz olduğunu, diğerinin ise daha detaylı bir şekilde karakterize edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Prostatik asit fosfataz'dan farklı özellikteki bu antijeni tanımlarken "prostat spesifik antijen" tanımını kullanmışlardır.(10)

Li ve Behrman, 1970 senesinde, insan seminal plazmasına karşı üretilmiş olan tavşan antikörlerinin insan spermini immobilize ettiğini göstermişlerdir. Aynı grup 1973 senesinde, E1 ve E2 adı verilen antijenik yapıdaki proteinlerin, seminal plazmaya özgül olduğunu ve prostat kökenli olmadıklarını belirtmişlerdir.(11, 12) Fakat bulgularını yorumlarken, antijenlerin kaynağını araştırırken kullandıkları yöntemin kusurlu olabileceğinden bahsetmişlerdir. E1 antijen'in daha sonra yapılan çalışmalarda PSA ile benzer yapıda olduğu gösterilmiştir.

Biyomedikal ve Adli Tıp uzmanı olan George Sensabaugh, 1978 senesinde, insan semeninde iki protein izole etmiştir. Jel elektroforezi yöntemi ile saptadığı bu proteinlere, molekül ağırlıkları sırasıyla 41 ve 30 kDa olduğu için, p41 ve p30 adını vermiş ve bunların Li ve Behrman'ın kullandığı antikörlerle, p30 ve E1'in aynı yapıda olduklarını tespit etmiştir. Fakat Li ve Behrman'ın aksine p30'un kaynağının prostat

dokusu olduğunu belirtmiştir. Sensabaugh vücut sıvılarında p30'u izole etmeyi başaramamıştır. Fakat daha duyarlı ölçüm yöntemleri ile p30'un serum'da ölçülebileceğini savunmuştur.(13)

Ming C. Wang ve Tsann Ming Chu, 1979 senesinde, prostat kanseri hücrelerine karşı üretilmiş olan ve p8 adını verdikleri antiserum ile sadece prostat dokusunda (normal, benign ve malign) bulunan, protein yapısında olan ve prostatik asit fosfataz'dan farklı özelliklere sahip olan bir antijen saptamışlardır. Bu antijene öncelikle "prostat antijeni" adını vermişlerdir. Prostat antijeni, daha sonra yapılan çalışmalarda prostat dokusuna özgüllüğü kanıtlanınca, "prostat spesifik antijen" olarak adlandırılmıştır. Wang ve arkadaşları (14), elde ettikleri bulguları tartışırken Ablin'in çalışmasına değinmişler ve araştırmalarında yeni bir antijen bulmaktansa benzer yapıda olduğunu düşündükleri antijeni saflaştırmayı amaçladıklarını belirtmişlerdir. 1990'lı yıllarda, prostat spesifik antijen ile gamma-seminoprotein, p30 ve E1 gibi proteinler arasındaki benzerlikler ortaya konmuştur.(15)

Papsidero ve arkadaşları (16), 1980 senesinde, prostat dokusundaki PSA'ya karşı üretilmiş olan antikoru kullanarak, metastatik prostat kanserli hastaların serumlarında PSA'yı izole etmeyi başarmıştır. Böylelikle prostat kanserinin tanısında bir serum testinin kullanılabilmesi anlaşılmıştır. Prostat dokusundaki PSA'nın molekül ağırlığı 34 kDa iken, serumda tespit edilen PSA'nın molekül ağırlığı 96 kDa ölçülmüştür. Aradaki bu fark daha sonra yapılan çalışmalarda, PSA'nın serumda bağlandığı proteinler ile açıklanmıştır.

Prostat spesifik antijenin prostat kanserinde bir serum belirteci olarak kullanılabilmesi Stamey ve arkadaşlarının (17) çalışması ile gündeme gelmiştir. Yarısından fazlasında (n=378) prostat kanseri olan toplam 699 hastadan elde edilen 2200 serum örneğinin incelendiği çalışmada, serum PSA düzeyinin prostat kanserinin evresi ve tahmin edilen tümör hacmi ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır. PSA'nın PAP'dan daha iyi bir tümör belirteci olduğu ve radikal prostatektomi'den sonra serumda PSA değerinin ölçülemeyecek kadar düştüğü bu çalışmada elde edilen diğer önemli sonuçlardandır. Stamey ve arkadaşları (17) PSA'nın radyoterapi başarısını monitorize etmek ve nüks hastalığı tanımak için de kullanılabilmesini belirtmişlerdir.

Prostat spesifik antijenin PRM ve TRUS ile beraber üroloji pratiğine entegrasyonu sayesinde prostat kanserine daha erken evrelerde tanı koymak mümkün olmuştur. Ayrıca hastalığın evrelendirilmesini daha doğru bir şekilde yapmak ve prostat kanserini tedavi etmek amacıyla uygulanan girişimlerin başarısını monitorize etme olanağı sağlanmıştır.

PSA'nın Biyokimyasal Özellikleri ve Fizyolojik Fonksiyonları

Prostat-spesifik antijen tek zincirden oluşan, glikoprotein yapısında bir moleküldür. Doku kallikrein ailesinin bir üyesi olan PSA (hK3 olarak da bilinmektedir), serine proteaz aktivitesine sahiptir.(18) Yapısında 237 aminoasit bulunan

PSA'nın molekül ağırlığı 34 kDa'dur. PSA'yı kodlayan gen 19. kromozomun uzun kolunda bulunmakta olup 4 intron ve 5 exon'dan oluşmaktadır. Altı kilobazlık PSA geninin promoter bölgesinde androjene duyarlı bir alan bulunmaktadır.(19) PSA, 261 aminoasitten oluşan bir prepro-protein olarak prostat epitel hücreleri tarafından sentezlenir. On yedi aminoasit içeren öncü dizinin ayrılması ile 244 aminoasitlik inaktif proPSA (pPSA) oluşur.(20) ProPSA'nın human kallikrein 2 (hK2) tarafından bölünmesi ile matür, aktif PSA (237 aminoasit) oluşur.(20, 21) PSA molekülünün bünyesinde 10 sistein ünitesi ve dolayısıyla 5 disülfid bağı bulunmaktadır. PSA enziminin aktif bölgesinde 3 aminoasit (histidine 41, aspartat 96 ve serine 189) yer almaktadır.(19) Propeptid dizisinde 7 aminoasit bulunan proPSA, PSA'nın tek öncül formu olarak kabul görmekteydi. Bu nedenle proPSA, (-7) proPSA ya da (-7)pPSA olarak da belirtilmektedir. Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda pPSA'nın propeptid bölgesinde 1 [(-1)pPSA], 2 [(-2)pPSA], 4 [(-4)pPSA] ve 5 [(-5)pPSA] aminoasit içeren kesik formlarının da aynı görevi üstlenebileceği fark edilmiştir.(22)

Prostatik duktus epitel hücresinde sentezlenen pPSA egzozitosoz yoluyla seminal lümenine salınır. Seminal lümen içerisinde proPSA, aktif PSA'ya dönüşür. Aktif PSA, enzimatik aktivitesi ile seminal pıhtının ana bileşenleri olan ve vezikula seminalis tarafından üretilen semenogelin1, semenogelin2, fibronektin'i parçalar. Likefiye olan semen içerisinde spermatazoa daha rahat hareket eder.(18)

Seminal sıvı içerisinde aktif PSA proteolize uğrayarak inaktif PSA'ya (iPSA) dönüşebilir. Normalde aktif ve inaktif PSA'nın çok az bir kısmı, epitel hücresi, bazal hücre ve bazal membran tabakalarını aşarak dolaşıma karışır.(18) PSA'nın serumdaki konsantrasyonu, seminal sıvıdaki konsantrasyonundan 10^6 kat daha düşüktür.(23) Bazal hücrelerin kayb olduğu, bazal membran bütünlüğünün bozulduğu ve normal lüminal yapının tahrip olduğu prostat hastalıkları (prostat kanseri, prostatit, benign prostat hiperplazisi) ya da prostat manipülasyonu (prostat masajı, prostat biyopsisi) varlığında PSA çok daha yüksek oranlarda kana karışır. Prostat kanserinde serum PSA değerinin normalden daha yüksek ölçülmesi, artmış PSA üretiminin değil, dolaşıma prostat yapısındaki tahribattan ötürü daha çok PSA salınmasının sonucudur.(18)

Prostat dokusuna ve erkek cinsiyete özgü olduğu düşünülen PSA'nın kadınlarda ve ekstraprostatik dokularda da var olduğu tespit edilmiştir. Skene (parauretral) bezi, apokrin ter bezleri, meme kanseri, tükürük bezi tümörü ve anne sütü PSA'nın izole edilebildiği ekstraprostatik dokulara ya da sıvılara verilebilecek örneklerdendir.(24) PSA geninin promoter bölgesinde bulunan androjene duyarlı alan dikkate alındığında, nonprostatik dokularda PSA üretimi, dolaşımda bulunan steroid yapıdaki hormonlara hedef organların verdiği yanıt olarak yorumlanabilir.(19)

PSA'nın İzoformları

Dolaşıma karışan PSA serbest ve kompleks (proteaz inhibitörlerine bağlanmış) formlarda bulunur. Total serum PSA

değerinin %65-95'ini kompleks PSA, %5-35'lik kısmını ise serbest PSA oluşturur. PSA'nın serumda bağlı bulunduğu temel proteaz inhibitörü α 1-antikimotripsindir (AKT).(25) Alfa2-makroglobulin (A2M) ve α 1-proteaz inhibitörü (API) PSA'nın AKT'den daha düşük oranda bağlandığı diğer proteaz inhibitörleridir.(26, 27) Katalitik olarak aktif olan PSA, proteinler ile kompleks oluşturmaz ve serbest formda (sPSA) dolaşımda bulunur. Serbest PSA'nın 3 ana bileşeni bulunmaktadır. Bunlar inaktif PSA (iPSA), çeşitli öncül proPSA formları, ve benign PSA'dır (bPSA). İnaktif PSA yapısı ve bütünlüğü bozulmamış PSA molekülüdür. Benign PSA ise, benign prostat hiperplazisi olan hastalardan izole edilmiş olan formdur.(28)

Prostat spesifik antijenin moleküler formlarının çeşitli klinik özellikleri bulunmaktadır. Serbest PSA oranının göreceli olarak daha yüksek olduğu durumlar benign hastalık ihtimalini kuvvetlendirmektedir. Serbest/total PSA oranı, PSA'nın bir tarama testi olarak prostat kanserine özgüllüğünü arttırmak ve gereksiz biyopsileri engellemek için günümüzde kullanılmaktadır. PSA-AKT kompleksinin ise, kanserli hastaların serumunda normalden daha yüksek saptandığı bildirilmiştir. Bunun nedeni henüz netlik kazanmamakla beraber; kanser durumunda aktif PSA'nın seruma daha çabuk geçeceği ve proteaz inhibitörleri ile (AKT, A2M) daha hızlı bir şekilde kompleks oluşturabileceği öne sürülmüştür. (29) PSA, normal ya da hiperplastik prostat dokusunda seminal kompartmanın dışına çıkarsa, öncelikle ekstraselüler matriksteki proteolitik aktivite ile karşılaşacaktır. Bu da, serumda proteaz inhibitörleri ile kompleks oluşturmasını hem geciktirecek hem de miktar olarak azaltacaktır.(29) Ekstraselüler proteazlar tarafından yıkıma uğramış inaktif PSA ise çoğunlukla A2M ile kompleks oluşturur.(30)

PSA İzoformlarının Klinik Kullanımı

ProPSA (pPSA)

ProPSA'nın, prostat kanseri tanısındaki rolü birçok araştırmaya konu olmuştur. Naya ve arkadaşları (31) prostat kanseri olan ve olmayan hastalar arasında pPSA düzeyi veya pPSA/serbestPSA oranı (pPSA yüzdesi) açısından anlamlı farklılık olmadığını bildirmiştir. Bu bulgunun aksine, farklı çalışmalarda, total PSA düzeyinin 2-4 ng/mL arasında olduğu hastalarda, yüksek pPSA yüzdesi'nin, pozitif biyopsi için öngörülen özgüllük oranını %10'dan %15'e yükselttiği belirtilmiştir. Total PSA değerinin 4-10 ng/mL arasında olduğu vakalarda ise özgüllük oranlarının %31'e kadar yükseldiği saptanmıştır.(32-35) Özetlemek gerekirse; pPSA yüzdesi, total PSA değeri 2-10 ng/mL arasında iken, kanser yakalama oranını arttırabilmektedir. Prostat kanserine özgüllük oranı ise, serbest PSA yüzdesinden daha yüksektir (Tablo 1).

Diğer Öncül İzoformlar

Prostat spesifik antijenin, proPSA haricince, propeptid bölgesinde içerdiği aminoasit sayısına göre isimlendirilen çeşitli öncül formları bulunmaktadır. Bu moleküllerin prostat kanseri için ayırıcı niteliğe sahip olup olmadığını araştıran çalışmalar bulunmaktadır. (-2)pPSA düzeyi ve yüzdesinin

([-2]pPSA/serbestPSA), prostat kanseri olan hastalarda, prostat kanseri olmayanlara göre daha yüksek saptandığı tespit edilmiştir. Fakat, (-2)pPSA düzeyi ve yüzdesi, pPSA düzeyi veya pPSA yüzdesinin sağladığı prediktif ve prognostik bilgiyi verememektedir. (-4)pPSA, prostat kanseri olan ve olmayan hastaları birbirinden ayıramamaktadır. (-5) pPSA ve (-7)pPSA'nın, prostat kanseri tanısında ya da prostat kanserinin prognozunu öngörmeye total PSA ve serbest PSA'dan daha iyi olmadıkları bildirilmiştir (37).

Benign PSA (BPSA)

Benign PSA, PSA'nın "translation" sonrasında, prostat dokusu içinde uğradığı proteolitik değişimin sonucunda oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda, BPSA'nın prostat hacmi (özellikle transition zone) ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Prostat kanseri olan ve olmayan hastaların ayırımında ise çok kısıtlı bilgiler sağlamaktadır. BPSA ile ilgili güncel çalışmalar Tablo 2'de özetlenmiştir.

PSA'nın Klinik Özellikleri

Total PSA'nın yarılanma ömrünü, Oesterling ve arkadaşları (38) 3,2±0,1 gün, Stamey ve arkadaşları (17) ise 2,2±0,8 gün olarak hesaplamıştır. Buna göre radikal prostatektomi gibi prostat kanserini tedavi etmek üzere uygulanan girişimlerden sonra PSA'nın serum seviyesinin azalması birkaç hafta sürebilir. Serbest PSA'nın yarılanma ömrününün 2 saat olduğu ve boyutunun daha küçük olması nedeniyle böbrek-

ler tarafından elimine edildiği bilinmektedir.(17) PSA-AKT ve PSA-A2M kompleksleri, boyutlarının büyük olmasından ötürü reseptör bağımlı endositoz yoluyla karaciğer tarafından vücuttan uzaklaştırılır.(39)

Prestigiacomo ve arkadaşları (40), serum PSA değerinde 4-10 µg/L aralığında değişen fizyolojik bir varyasyon olabileceğini belirtmişlerdir. Fakat diğer çalışmalarda, serum PSA düzeyinin normal insanlarda ya da prostat hastalığı bulunanlarda biyolojik olarak anlamlı bir sirkadian ritmi takip etmediği gösterilmiştir.(41) PSA ölçümü için günün hangi saatinde kan örneği alındığı serum seviyesini etkileyecek önemli bir parametre olarak kabul edilmemiştir.(41) Ambulatuvar ve sedanter ölçümler arasında ise dikkate alınması gereken farklılıklar saptanmıştır. Stamey ve arkadaşları (17) 24 saatlik hospitalizasyonlarda serum PSA düzeyinin ortalama %18'lik bir düşüş gösterdiğini bildirmiştir.

Prostat spesifik antijen üretimi androjenlerin etkisi altındadır.(42) Puberte sürecinde, luteinizan hormon ve testosteron'daki artışa paralel olarak, serumda PSA ölçülebilir seviyeye gelmektedir. Serum PSA değeri, yaş, cinsiyet ve prostat hacmine göre değişkenlik gösterir.(43) Benign prostat hiperplazisi (BPH) olmayan erkeklerde PSA yılda 0,04 ng/mL artış gösterir.(44) Buna karşın BPH'ı olan 60-85 yaş arası erkeklerdeki değişim hızı 0,07-0,27 ng/mL/yıl olarak tespit edilmiştir.(45) Prostat hacmindeki her 1 ml'lik artışın PSA değerini %4 arttırdığı bilinmektedir.(46) Siyah ırkta bazal PSA değerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.(47)

Tablo 1. ProPSA yüzdesi ve prostat kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran güncel çalışmalar.

Referans	Hasta sayısı	PSA aralığı (ng/mL)	Sonuç
31, 34	43	4,4-8,5	Prostat kanseri olan ve olmayan hastalar arasında pPSA düzeyi ve pPSA yüzdesi açısından anlamlı farklılık yok
32	1091	2-10	Prostat kanseri olanlarda yüksek pPSA yüzdesi. ProPSA yüzdesi, serbest PSA yüzdesine göre, prostat kanseri için daha duyarlı ve özgül
35	380	4-10	ProPSA yüzdesi, serbest PSA yüzdesine göre, prostat kanseri için daha yüksek özgüllüğe ve pozitif prediktif değere sahip
36	61	<15	ProPSA yüzdesinin prostat kanseri prognozu ile ilişkisi yok. Yüksek pPSA düzeyi ise, total PSA 4-10ng/ml iken kötü prognoz ile ilişkili
33	1091	2-10	ProPSA yüzdesi ile patolojik evre arasında anlamlı ilişki yok

Tablo 2. BPSA ile benign prostat hiperplazisi/prostat kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar.

Referans	Hasta sayısı	PSA aralığı (ng/mL)	Sonuç
37	170	1,5-1,7	Benign prostat hiperplazisinde, BPSA/total PSA oranı, prostat kanserindekinden daha yüksek
38	91	0,9-20,9	BPSA, transition zone büyümesini öngörmeye serbest PSA'dan daha üstün
31	43	4,4-8,5	BPSA ile prostat hacmi arasındaki ilişki, serbest PSA yüzdesi ile prostat hacmi arasındaki ilişkiye benzer
36	61	<15	BPSA, iyi prognostik ve kötü prognostik prostat kanseri hastalarını ayırmada yetersiz

1980'li yılların sonunda yapılan çalışmalarda, serum PSA değerinin referans aralığı 0-4,0 ng/mL olarak belirlenmişti. Bu değer sağlıklı erkeklerden alınan örneklerin Tandem-R PSA assay (Hybritech, San Diego, CA) yöntemi kullanarak ölçülmesiyle hesaplanmıştır.(48) Bu çalışmada 40 yaş ve altındaki sağlıklı erkeklerin tamamının ve 40 yaş üzerindeki sağlıklı erkeklerin %97'sinin serum PSA değeri 4,0 ng/mL ve altında ölçülmüştür.

PSA'nın Türevleri

Prostat biyopsisine karar vermek için hangi PSA değerinin sınır olarak kabul edilmesi gerektiği günümüzde halen tartışılmakta olan bir konudur. PSA'nın prostat kanseri için özgüllüğünü arttıracak yöntemleri (yaşa göre PSA, PSA hızı, PSA dansitesi) kullanmak, doğru karar vermeye olanak tanıyacaktır.

Prostat spesifik antijen dansitesi, total PSA değerinin prostat hacmine bölünmesiyle elde edilen değerdir. PSA değeri 4-10 ng/mL arasında olan ve rektal muayenesinde anormallik saptanmayan hastalarda, PSA dansitesinin 0,15'den yüksek olması, prostat kanseri ihtimalini arttıran bir bulgu olarak kabul edilmiştir.(49, 50) Fakat bu bulgu ile çelişen sonuçlar da rapor edilmiştir.(51, 52)

Prostat kanseri olan hastalarda, serum PSA düzeyinin, prostat kanseri olmayanlara göre daha hızlı yükseldiği tespit edilmiştir. Bu bulguya paralel olarak, serum PSA düzeyindeki artışın bir yılda 0,75 ng/mL'den fazla olması, yüksek prostat kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir.(53) PSA hızının kanser tanısında doğru bir şekilde kullanılabilmesi için, serum PSA düzeyindeki değişimin en azından 18 aylık bir süre boyunca monitorize edilmiş olmasının önemi vurgulanmıştır.(54)

Yaşa göre PSA değerleri, genç hastalarda PSA'nın duyarlılığını, yaşlı hastalarda ise PSA'nın özgüllüğünü arttırmak amacı ile gündeme getirilmiştir.(55) Böylelikle, genç hastalarda daha düşük PSA değerlerinde kanser tanısı koymak mümkün olmuştur. Yaşlılarda eşik değerin daha yüksek olması, genel sağlığa etkisi olmayacak kanserlerin tanısına yönelik girişimleri azaltmayı amaçlamıştır.

Sonuç

Günümüzde prostat kanserinin daha erken evrelerde tanınmasına olanak sağlayan, prostat kanserinin doğru bir şekilde evrelendirilmesini, kansere yönelik tedavi girişimlerinin başarısını değerlendirmemizi mümkün kılan ve tedaviden sonra hastalığın nüks edip etmediği konusunda bilgi veren PSA üroloji pratiğinde en sık kullanılan belirteçdir. PSA'nın güncel rutin kullanımını 1960'lardan günümüze kadar süregelen yoğun bilimsel çalışmaların sonucudur. Human kallikrein ailesinin bir üyesi olan PSA, serin proteaz aktivitesine sahiptir. Prostatik duktus epitelinden seminal lümene salındıktan sonra esas görevi olan semen likefaksiyonunu gerçekleştirir. Prostat kanserinde, hücresel yapı bozulduğu için dolaşıma yüksek miktarda karışır. PSA'nın öncül formu

olan proPSA ve PSA türevleri (PSA dansitesi, yaşa göre PSA, PSA hızı), PSA'nın prediktif gücünü arttıracak yardımcı araçlardır.

Kaynaklar

1. Makarov DV, Carter HB. The discovery of prostate specific antigen as a biomarker for the early detection of adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 2006;176:2383-5. [\[CrossRef\]](#)
2. Rao AR, Motiwala HG, Karim OM. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int* 2008;101:5-10.
3. Milgrom F, Tuggac ZM, Witebsky E: Organ-specific antigens of liver, testicle and pituitary. *J Immunol* 1965;94:157-63.
4. Edgington TS, Glasscock RJ, Watson JI, Dixon FJ. Characterization and isolation of specific renal tubular epithelial antigens. *J Immunol* 1967;99:1199-210.
5. Sleeman HK. Studies on soluble antigenic substances isolated from human liver. *Proc Soc Exp Biol Med* 1963;113:451-5.
6. Flocks RH, Urich VC, Patel CA, Opitz JM. Studies on the antigenic properties of prostatic tissue. I. *J Urol* 1960;84:134-43.
7. Flocks RH, Bandhaur K, Patel C, Begley BJ. Studies on spermagglutinating antibodies in antihuman prostate sera. *J Urol* 1962;87:475-8.
8. Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. [Some physicochemical characteristics of “-seminal protein”, an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VIII]. *Nihon Hoigaku Zasshi* 1971;25:322-4.
9. Hara M, Inoue T, Koyanagi Y. Preparation and immunoelectrophoretic assessment of antisera to human seminal plasma. *Nihon Hoigaku Zasshi* 1966;20:356.
10. Ablin RJ. Immunologic studies of normal, benign, and malignant human prostatic tissue. *Cancer* 1972;29:1570-4. [\[CrossRef\]](#)
11. Li TS, Beling CG. Isolation and characterization of two specific antigens of human seminal plasma. *Fertil Steril* 1973;24:134-44.
12. Shulman S, Bronson P. Immunochemical studies on human seminal plasma. II. The major antigens and their fractionation. *J Reprod Fertil* 1969;18:481-91. [\[CrossRef\]](#)
13. Sensabaugh GF. Isolation and characterization of a semen-specific protein from human seminal plasma: a potential new marker for semen identification. *J Forensic Sci* 1978;23:106-15.
14. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. 1979. *J Urol* 2002;167:960-5. [\[CrossRef\]](#)
15. Sensabaugh GF, Blake ET. Seminal plasma protein p30: simplified purification and evidence for identity with prostate specific antigen. *J Urol* 1990;144:1523-6.
16. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res* 1980;40:2428-32.
17. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-16. [\[CrossRef\]](#)
18. Balk SP, Ko YJ, Bublej GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2003;21:383-91. [\[CrossRef\]](#)
19. Sokoll LJ, Chan DW. Prostate-specific antigen. Its discovery and biochemical characteristics. *Urol Clin North Am* 1997;24:253-9. [\[CrossRef\]](#)
20. Kumar A, Mikolajczyk SD, Goel AS, Millar LS, Saedi MS. Expression of pro form of prostate-specific antigen by mam-

- malian cells and its conversion to mature, active form by human kallikrein 2. *Cancer Res* 1997;57:3111-4.
21. Darson MF, Pacelli A, Roche P, et al. Human glandular kallikrein 2 (hK2) expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a novel prostate cancer marker. *Urology* 1997;49:857-62. [\[CrossRef\]](#)
 22. Mikolajczyk SD, Marker KM, Millar LS, et al. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res* 2001;61:6958-63.
 23. Mermall H, Sothorn RB, Kanabrocki EL, et al. Temporal (circadian) and functional relationship between prostate-specific antigen and testosterone in healthy men. *Urology* 1995;46:45-53. [\[CrossRef\]](#)
 24. Diamandis EP, Yu H. Nonprostatic sources of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997;24:275-82.
 25. Lilja H, Christensson A, Dahlén U, et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991;37:1618-25.
 26. Zhang WM, Finne P, Leinonen J, Vesalainen S, Nordling S, Stenman UH. Measurement of the complex between prostate-specific antigen and alpha1-protease inhibitor in serum. *Clin Chem* 1999;45:814-21.
 27. Zhang WM, Finne P, Leinonen J, et al. Characterization and immunological determination of the complex between prostate-specific antigen and alpha2-macroglobulin. *Clin Chem* 1998;44:2471-9.
 28. Steuber T, Nurmikko P, Haese A, et al. Discrimination of benign from malignant prostatic disease by selective measurements of single chain, intact free prostate specific antigen. *J Urol* 2002;168:1917-22. [\[CrossRef\]](#)
 29. Stenman UH, Leinonen J, Zhang WM, Finne P. Prostate-specific antigen. *Semin Cancer Biol* 1999;9:83-93. [\[CrossRef\]](#)
 30. Leinonen J, Zhang WM, Stenman UH. Complex formation between PSA isoenzymes and protease inhibitors. *J Urol* 1996;155:1099-103. [\[CrossRef\]](#)
 31. Naya Y, Fritsche HA, Bhadkamkar VA, Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG, Babaian RJ. Volume-based evaluation of serum assays for new prostate-specific antigen isoforms in the detection of prostate cancer. *Urology* 2004;63:492-8. [\[CrossRef\]](#)
 32. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, et al. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. *J Urol* 2003;170:2181-5. [\[CrossRef\]](#)
 33. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, et al. Serum pro-prostate specific antigen preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 ng/ml prostate specific antigen. *J Urol* 2004;171:2239-44. [\[CrossRef\]](#)
 34. Naya Y, Fritsche HA, Bhadkamkar VA, Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG, Babaian RJ. Evaluation of precursor prostate-specific antigen isoform ratios in the detection of prostate cancer. *Urol Oncol* 2005;23:16-21. [\[CrossRef\]](#)
 35. Mikolajczyk SD, Catalona WJ, Evans CL, et al. Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer. *Clin Chem* 2004;50:1017-25. [\[CrossRef\]](#)
 36. de Vries SH, Raaijmakers R, Blijenberg BG, Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG, Schröder FH. Additional use of [-2] precursor prostate-specific antigen and "benign" PSA at diagnosis in screen-detected prostate cancer. *Urology* 2005;65:926-30. [\[CrossRef\]](#)
 37. Jansen FH, Roobol M, Jenster G, Schröder FH, Bangma CH. Screening for prostate cancer in 2008 II: the importance of molecular subforms of prostate-specific antigen and tissue kallikreins. *Eur Urol* 2009;55:563-74.
 38. Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, et al. Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 1988;139:766-72.
 39. McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, et al. Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: a new era. *Urology* 1995;45:729-44. [\[CrossRef\]](#)
 40. Prestigiacomo AF, Stamey TA. Clinical usefulness of free and complexed PSA. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1995;221:32-4. [\[CrossRef\]](#)
 41. Glenski WJ, Klee GG, Bergstralh EJ, Oesterling JE. Prostate-specific antigen: establishment of the reference range for the clinically normal prostate gland and the effect of digital rectal examination, ejaculation, and time on serum concentrations. *Prostate* 1992;21:99-110. [\[CrossRef\]](#)
 42. Young CY, Montgomery BT, Andrews PE, Qui SD, Bilhartz DL, Tindall DJ. Hormonal regulation of prostate-specific antigen messenger RNA in human prostatic adenocarcinoma cell line LNCaP. *Cancer Res* 1991;51:3748-52.
 43. Vieira JG, Nishida SK, Pereira AB, Arraes RF, Verreschi IT. Serum levels of prostate-specific antigen in normal boys throughout puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1185-7. [\[CrossRef\]](#)
 44. Oesterling JE. PSA leads the way for detecting and following prostate cancer. *Contemp Urol* 1993;5:60-81.
 45. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215-20. [\[CrossRef\]](#)
 46. Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, Guess HA, Lieber MM. Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation. *Urol Clin North Am* 1993;20:671-80.
 47. Fowler JE Jr, Bigler SA, Kilambi NK, Land SA. Relationships between prostate-specific antigen and prostate volume in black and white men with benign prostate biopsies. *Urology* 1999;53:1175-8. [\[CrossRef\]](#)
 48. Myrtle J, Ivor L. Measurement of PSA in serum by two immunometric methods (Hybritech Tandem-R/Tandem-E PSA). In: Catalona WJ, ed. *Clinical Aspects of Prostate Cancer*, New York: Elsevier; 1989:161.
 49. Seaman E, Whang M, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 1993;20:653-63.
 50. Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, et al. Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. *Urology* 1994;43:44-52. [\[CrossRef\]](#)
 51. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994;152:2037-42.
 52. Brawer MK, Aramburu EA, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ. The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol* 1993;150:369-73.
 53. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215-20. [\[CrossRef\]](#)
 54. Carter HB, Pearson JD, Waclawiw Z, et al. Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: effect of sampling interval on prostate-specific antigen velocity. *Urology* 1995;45:591-6. [\[CrossRef\]](#)
 55. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med* 1996;335:304-10. [\[CrossRef\]](#)